

高リスク群骨髄異形成症候群（MDS）に対する低用量 Ara-C + M-CSF 療法の検討

山口 隆弘 後藤 拓山 一上 浩和

a, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

高リスク群骨髄異形成症候群（MDS）は高齢者に多い予後の不良な病型で、可能な場合は造血幹細胞移植が推奨されているが、移植適応がなく強力な化学療法も行えない症例がほとんどを占めている。低用量 Ara-C+M-CSF 療法は安全で侵襲の低い治療として有用性が報告されており、過去に当科で施行した症例について検討した。対象は2000年1月より2004年12月までの期間中、当時 FAB 分類 RAEB, RAEB-T または WHO 分類 RAEB I, II と診断した患者で、AML へ移行した症例を含む16例で、Ara-C 15mg/m²×2 皮下注14日間投与後に M-CSF800万単位14日間点滴静注を行い、1～4クール施行した。平均年齢は65歳。RAEB I 5例 RAEB II 6例で、AML への移行は5例であった。治療効果はCR 2例, PR 3例, NR11例で、奏効率31.3%, 寛解率12.5%であった。平均生存期間は19.6か月であった。CR の2例は、1例が17か月後に再発したが、32か月後生存中で、1例は38か月後も CR である。PR の3例は1例が9か月後に死亡し、他2例は支持療法を主体に生存中である。NR11例中7例は20か月以内に死亡し、骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植（RIST）後に寛解した1例を含む4例が生存中であった。本邦における報告とくらべ、寛解率、奏効率ともにやや低かったが、平均生存期間は同様であった。芽球比率や血球減少と治療効果との関連は明らかではなく、予後の不良な染色体異常のある例で効果が乏しかった。NR 例でも血液学的改善効果が得られた例もあり、QOL の改善も期待できる治療であると考えられた。

キーワード：骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、シタラビン、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）

はじめに

骨髄異形成症候群（MDS）は造血幹細胞のクロニン性異常を原因として、血球の異形成と無効造血による血球減少、急性白血病への移行を特徴とする予後の不良な疾患である。

国際予後スコア分類（IPSS）¹⁾では血球減少の数、染色体異常、芽球比率によって4つのリスク群に分けられ、なかでも Intermediate-2 や High にあたるものはとりわけ予後が悪く、平均生存期間はそれぞれ1.2年、0.4年にすぎない¹⁾。これらの群はMDSの病型の中では従来のFAB分類²⁾ではRAEBおよびRAEB-Tがほとんどをしめており³⁾、今日用いられているWHO分類ではRAEB-I, RAEB-IIおよび急性骨髄性白血病（AML）に相当する事実上の高リスク群であると考えられる。これらに対する標準的治療法は未だ

確立されたとはいいがたく⁴⁾、造血幹細胞移植が唯一の根治的治療法⁵⁾と考えられている。しかしながら症例の多くは高齢者で他の疾患を合併するものも多く、造血幹細胞移植の適応となる症例は限られている。

AMLと同様の強力な多剤併用化学療法は治療関連合併症による早期死亡率が高いことや、寛解率が低く持続期間が短いことからその適応は限定される⁶⁾。一方、低用量 Ara-C 療法は治療関連合併症が少なく侵襲の低い治療であるが、単独療法では支持療法のみを行った場合と比べて有意な生存期間の延長は認められず、限られた症例でのみ有用であると考えられてきた^{7), 8)}。しかしながら顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）⁹⁾やマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）^{10), 11)}などの造血因子との併用により単独投与より有効であるとする報告もみられ^{12), 9)}、血液学的改善効果やQOLに対する効果も含めて再び注目されるようになった¹³⁾。そこで当科においても低用量 Ara-C+

M-CSF 療法を施行した症例について後方視的に治療成績と予後の検討をおこなった。

対象および方法

2000年1月より2004年12月までの5年間の期間中に当科で診療を行ったMDS症例のうち、FAB分類でRAEBまたはRAEB-T、WHO分類の場合はRAEB-IないしRAEB-II、またはMDSより移行した急性骨髄性白血病(MDS-AML)と診断し、低用量Ara-C+M-CSF療法を施行していた16例を対象とした。今回の検討に当たり末梢血および骨髓標本の検査結果を再検討し、おのおのの症例の病型をWHO分類¹⁴⁾で統一し、IPSSリスクを検討した。

低用量Ara-C+M-CSF療法はFukuharaら¹²⁾の方法に準じ、Ara-C15mg/m²×2皮下注を14日間おこなった後にM-CSF800万単位を14日間点滴静注した。治療クールは症例ごとの反応性により1～4クルールの複数回にわたり治療を施行した。治療による効果は、骨髓で芽球が5%未満に減少し染色体が正常核型となり、好中球数が1000/ μ L以上および血小板数が10万/ μ L以上に回復した場合をCR(complete remission)と判定した。骨髓中の芽球の減少が50-95%にとどまり、好中球数が1000/ μ L以上および血小板数が10万/ μ L以上に回復した場合をPR(partial response)とした。これらのいずれにもあたらない場合はNR(no response)として判定し、寛解率、奏効率、生存期間について検討した。

結 果

16症例の病型はWHO分類でRAEB I 5例、RAEB II 6例で、AMLへの移行(MDS-AML)は5例であった。男性16例、女性0例ですべて男性であった。平均年齢は65歳であった。症例の診断および末梢血所見、骨髓での芽球比率を表1に示した。症例3は骨髓低形成により吸引困難で

あったため、正確な芽球比率の算定はできず、骨髓生検により診断した症例であった。各症例のIPSSスコアおよびリスク分類を表2に示した。血球減少は0または1のものは2例で、2または3系統のものが14例とほとんどを占めた。また、染色体分析では複雑型核型異常や第7番染色体に関連した異常の見られるPoorが7例、Intermediateが2例、Goodが7例であっ

表1 Clinical Characteristics of Patients

Case	Age/Sex	Diagnosis	Hb (g/dl)	WBC (/ μ L)	Neutr (%)	PLT ($\times 10^4$ / μ L)	BM blasts (%)
1	61 M	RAEB-II	6.2	28730	76	5.7	15.0
2	52 M	RAEB-II	8.8	1530	38	2.5	14.0
3	55 M	MDS-AML	6.9	1100		2.3	biopsy
4	83 M	RAEB-II	9.4	5140	42	0.8	14.4
5	79 M	MDS-AML	8.3	4830	63	0.6	28.0
6	59 M	MDS-AML	6.1	2390	50	2.6	32.4
7	67 M	RAEB-I	7.7	9140	94.5	23.3	5.3
8	75 M	RAEB-I	5.0	5100	36	1.0	8.8
9	64 M	RAEB-II	5.5	1920	26	8.5	19.3
10	56 M	RAEB-I	6.1	2200	40	1.4	9.5
11	67 M	RAEB-II	6.8	7210	35	5.1	16.0
12	68 M	MDS-AML	6.0	3050	25	1.6	41.0
13	47 M	RAEB-I	6.7	2680	19.4	2.3	9.2
14	81 M	RAEB-I	7.0	6300	29	42.7	8.3
15	57 M	RAEB-II	6.0	1310	22	11.1	15.5
16	73 M	MDS-AML	9.9	1410	24.2	3.2	37.5

表2 IPSS score and risk group of Patients

Case	Age/Sex	Cytopenias*	BM blasts (%)	Karyotype†	Score	Risk group
1	61 M	2/3	15.0	Poor	3.0	High
2	52 M	2/3	14.0	Good	2.0	Int-2
3	55 M	2/3	biopsy	Poor	1.5	Int-2
4	83 M	2/3	14.4	Good	2.0	Int-2
5	79 M	2/3	28.0	Good	2.5	High
6	59 M	2/3	32.4	Good	2.5	High
7	67 M	0/1	5.3	Good	0.5	Int-1
8	75 M	2/3	8.8	Poor	2.0	Int-2
9	64 M	2/3	19.3	Good	2.0	Int-2
10	56 M	2/3	9.5	Poor	2.0	Int-2
11	67 M	2/3	16.0	Poor	3.0	High
12	68 M	2/3	41.0	Poor	3.5	High
13	47 M	2/3	9.2	Good	1.0	High
14	81 M	0/1	8.3	Poor	1.5	Int-2
15	57 M	2/3	15.5	Intermediate	2.5	High
16	73 M	2/3	37.5	Intermediate	3.0	High

*0/1, no or 1 cytopenias; 2/3 2 or 3 cytopenias

†Good, normal, -Y, del (5q), del (20q); Poor, complex (>3 abnormalities) or chromosome 7 anomalies; Intermediate, other abnormalities

た. リスク群別では High が8例, Intermediate-2が7例で, Intermediate-1 は1例のみ含まれていた.

治療成績を表3に示す. CRが2例, PRが3例で, NRが11例であった. 治療クール数は1ないし2クールがそれぞれ7例ともっとも多く, 治療成績とクール数には明らかな関連はみられなかった. 寛解率12.5%, 奏効率31.3%であった. IPSS リスク群と治療効果の検討を表4に示す. CRおよびPRともに数が少ないものの High リスク群が含まれている. 一方NR例においても Intermediate-2 が6例, High が5例みられることより, リスクグループと本療法の治療効果との関連は明らかではなかった. また, 骨髓中の芽球比率との関連では(表5)芽球が10%未満の症例でNRが4例見られる一方で, 10%以上の症例でCRが1例, PRが3例みられるため, 芽球比率と治療効果に関しても関連は見いだせなかった. しかしながら染色体異常では, Good または Intermediate では奏効症例がみられるのに対し, Poor の7例はすべてNRであり, 予後の不良な染色体異常を有した症例で, 治療効果が乏しいことが判明した(表6). 血球減少は2または3系統におよんだ症例がほとんどであったため関連は不明であった(表7).

治療後の経過を表8に示した. CRの2例(症例7, 16)はともに生存中で, 症例7は38か月後も寛解状態であった. リスクグループは Intermediate-1 で, 染色体異常も Good の症例であった. PRの3例は観察期間が16か月未満と短かったものの, 支持療法を中

心とした加療により生存中であった. NRの11例は7例が20か月以内に死亡しており, 生存例4例も観察期間の短い状況であった. 症例10は56歳と年齢も比較的若く, 健康な HLA 一致血縁ドナーが存在したため, 同種造血幹細胞移植をうけ, 唯一寛解生存中であった.

Kaplan-Meier 法による生存曲線を図1に示す. 生存期間は平均19.6か月であった. 奏効例が少ないた

表4 IPSS and response

IPSS	Low	Int-1	Int-2	High	Total
CR		1		1	2
PR			1	2	3
NR			6	5	11
Total		1	7	8	16

表5 BM blast and response

BM blast (%)	<10	10-20	20<		Total
CR		1	1		2
PR		2	1		3
NR	4	4	2	1*	11
Total	5	6	4	1*	16

*Case 3 diagnosed by biopsy specimen

表6 Karyotype and response

Karyotypes	Good	Intermediate	Poor	Total
CR	1	1		2
PR	2	1		3
NR	4		7	11
Total	7	2	7	16

表7 Cytopenias and response

Cytopenias	0/1	2/3	Total
CR	1	1	2
PR		3	3
NR	1	10	11
Total	2	14	16

表3 Clinical response of Patients

Case	Age/Sex	IPSS	Risk	courses	Response
1	61 M	3.0	High	1	NR
2	52 M	2.0	Int-2	1	NR
3	55 M	1.5	Int-2	1	NR
4	83 M	2.0	Int-2	2	NR
5	79 M	2.5	High	2	PR
6	59 M	2.5	High	3	NR
7	67 M	0.5	Int-1	2	CR
8	75 M	2.0	Int-2	1	NR
9	64 M	2.0	Int-2	4	PR
10	56 M	2.0	Int-2	2	NR
11	67 M	3.0	High	1	NR
12	68 M	3.5	High	1	NR
13	47 M	1.0	High	2	NR
14	81 M	1.5	Int-2	1	NR
15	57 M	2.5	High	2	PR
16	73 M	3.0	High	2	CR

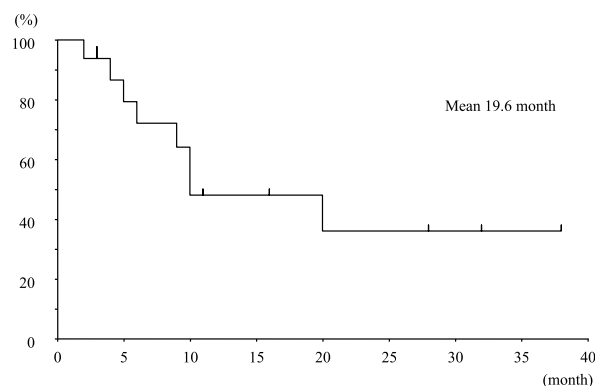


図1 Overall survival

め、治療効果別の生存率の解析では図2に示したようにCR例以外では平坦化は認められなかった。

考 察

骨髄異形成症候群(MDS)は造血不全と白血化を特徴とした予後の不良な疾患であり、病型別にみるとIPSS国際予後スコアの低リスクのものは、RAやRARSに多く⁸⁾、平均生存期間はlowで5.7年、Intermediate-1で3.5年である¹⁾。これら低リスク群の治療としてはステロイド療法、ATGあるいはシクロスポリンによる免疫抑制療法、ビタミンK2、D3などによる抗アポトーシス療法が行われ、一定の有効性が認められている^{15),16)}。一方、Intermediate-2やhighリスク群はRAEB-I、RAEB-IIおよび急性骨髄性白血病(AML)症例がほとんどであり、造血幹細胞移植

以外に根治的な治療法のない状態である⁴⁾。しかしながら症例の多くは高齢で他の疾患を合併しており、根治をめざした強力な化学療法や造血幹細胞移植の適応となる症例は少ない。したがって多くの患者においては治療関連合併症のリスクの高い治療法よりも、輸血依存性の減少などの血液学的改善効果やQOLに対する改善効果が求められている。

低用量Ara-C+M-CSF療法はFukuharaら¹²⁾により奏効率61%、寛解率39%と優れた治療成績が報告され、治療関連合併症も少ないことよりわれわれの施設においてもRAEB-I、-IIあるいはMDSより移行したAML症例に対して積極的に試みてきた。今回の検討では奏効率31.3%、寛解率12.5%と低い結果であったが、血球減少の程度や芽球増多による腫瘍としての側面は症例ごとに程度が異なっており、一概に治療成績が劣っているとはいえない。また生存率においては平均19.6か月であり、ほぼ同様の結果であった。治療効果との関連をリスク群、骨髄中の芽球比率、染色体異常の程度、血球減少の系統数により解析し、もっとも関連が認められたのは染色体異常であった。長期寛解生存例は予後良好といわれる染色体異常例であった。また、複雑核型異常などの予後不良とされる染色体異常例はすべてNRで、従来から報告された染色体異常と予後の関連が再確認された⁶⁾¹⁾。症例数が少ないこともあり、他の上記要因との関連は明らかではなかった。しかしながら生存率がオリジナルの報告と同程度であったことは本療法のQOLに対する有効性を示しているものかも知れない。

一方、本療法においてNRであった症例10のように血縁ドナーが得られたために骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植(RIST)を施行し、長期寛解生存している症例も経験された。RISTは治療関連毒性が低いため、従来の骨髄破壊的前処置による移植の適応とならなかった症例にも施行可能な移植療法¹⁷⁾であり、高齢者が多くをしめるMDS患者においても、今後も可能な場合は積極的に行うべきであると考えられた。

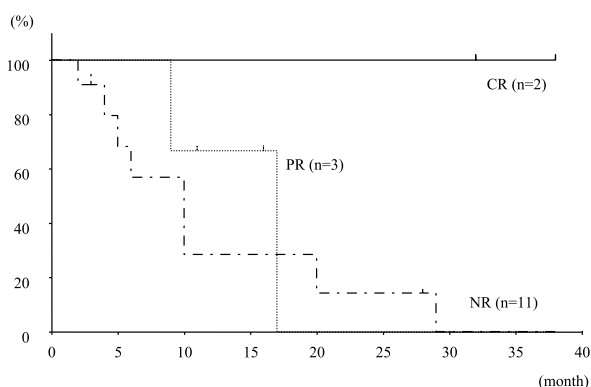


図2 Survival by response

表8 Outcome of patients

Case	Age/Sex	Diagnosis	IPSS	Response	Outcome	
1	61 M	RAEB-II	High	NR	MDS→AML	3 M A
2	52 M	RAEB-II	Int-2	NR		3 M A
3	55 M	MDS-AML	Int-2	NR		4 M D
4	83 M	RAEB-II	Int-2	NR		6 M A
5	79 M	MDS-AML	High	PR		11M A
6	59 M	MDS-AML	High	NR	in CR	10M D
7	67 M	RAEB-I	Int-1	CR		38M A
8	75 M	RAEB-I	Int-2	NR		6 M D
9	64 M	RAEB-II	Int-2	PR	CAG, RIST	16M A
10	56 M	RAEB-I	Int-2	NR		28M A
11	67 M	RAEB-II	High	NR		2 M D
12	68 M	MDS-AML	High	NR		5 M D
13	47 M	RAEB-I	High	NR	relapse	20M D
14	81 M	RAEB-I	Int-2	NR		10M D
15	57 M	RAEB-II	High	PR		9 M D
16	73 M	MDS-AML	High	CR		32M A

文 献

- 1) Greenberg P, Cox P, LeBeau MM et al: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079–2088, 1997
- 2) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51: 189–199, 1982
- 3) 大屋敷一馬: MDSのIPSS国際予後スコアーIPSSまでの経緯と今後の方向性ー. *血液フロンティア* 13: 1677–1687, 2003
- 4) Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al: Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 120: 187–200, 2003
- 5) Scott BL, Deeg HJ: Hematopoietic cell transplantation for the myelodysplastic syndromes. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)* 53: 297–307, 2005
- 6) 金丸昭久: 高リスクMDSの治療 1) 化学療法. *血液フロンティア* 13: 1705–1712, 2003
- 7) Cheson BD: The myelodysplastic syndromes: current approaches to the therapy. *Ann Intern Med* 112: 932–941, 1990
- 8) Aul C, Gatterman N: The role of low dose chemotherapy in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Res* 16: 207–215, 1992
- 9) Im T, Yamane T, Mugitani A et al: Treatment with cytosine arabinoside and granulocyte colony stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome and its leukemic phase. *Int J Hematol* 60: 215–223, 1994
- 10) Motoyoshi K: Biological activities and clinical application of M-CSF. *Int J Hematol* 67: 109–122, 1998
- 11) Ohno R, Miyawaki S, Hatake K et al: Human urinary macrophage colony-stimulating factor reduces the incidence and duration of febrile neutropenia and shortens the period required to finish three courses of intensive consolidation therapy in acute myeloid leukemia: a double-blind controlled study. *J Clin Oncol* 15: 2954–2965, 1997
- 12) Fukuhara T, Miyake T, Maekawa I et al: Treatment with low-dose cytosine arabinoside followed by administration of macrophage colony-stimulating factor prolongs the survival of patients with RAEB, RAEB-T, or leukemic phase myelodysplastic syndrome: a pilot study. *Int J Hematol* 71: 366–371, 2000
- 13) Visani G, Malagola M, Piccaluga PP et al: Low dose Ara-C for myelodysplastic syndromes: is it still a current therapy? *Leuk. Lymphoma* 45: 1531–1538, 2004
- 14) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17: 3835–3849, 1999
- 15) 通山 薫: MDSの免疫抑制療法. *血液フロンティア* 13: 1689–1696, 2003
- 16) 宮澤啓介: MDSの抗アポトーシス療法. *血液フロンティア* 13: 1697–1704, 2003
- 17) Schmid C, Schleuning M, Ledderose G et al: Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 23: 5675–5687, 2005

Treatment with Low-dose Ara-C Followed by Administration of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Patients with High-risk Groups of Myelodysplastic Syndrome and its Leukemic Phase.

Keiji OZAKI, Tetsuya GOTO, Kazuhiro MIKI, Michiko ICHIMIYA, Osamu FUJINO, Ai MIHARA

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

Myelodysplastic syndrome typically occurs in elderly people, and prognosis of its high-risk subgroups remains unfavorable. None of the current treatment option other than hematopoietic stem cell transplantation has curative potential. Aggressive chemotherapy can induce complete remission in some patients, but the incidence of severe complications and morbidity is high, the majority of patients are not optimal candidate for these therapies. Treatment with low-dose Ara-C followed by administration of M-CSF has low incidence of complications and applicable for such cases. Sixteen patients with high-risk subgroups of MDS (RAEB I, II) and leukemic phase (MDS-AML) who were admitted to Tokushima Red Cross Hospital from January 2001 to December 2004, were included in the study. Therapy was consisted of Ara-C $15\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ per day subcutaneous injection for 14 days, followed by administration of M-CSF 8 million units/day by intravenous infusion for 14 days, repeatedly treated for 1 ~ 4 courses. Median age of patients were 65 years old. 5 patients were classified as RAEB I, 6 as RAEB II, 5 as MDS-AML according to the WHO classification. The overall rate of response to the treatment was 31.3% (5 patients), including CR 12.5% (2 patients), which were lower than previous reported studies, whereas median survival (19.6 months) was almost equivalent. Two patients achieved CR, one patient relapsed 17 months later and alive after 32 months, one alive in CR after 38 months. PR was achieved in 3 patients, one died after 9 months, two alive and undergone supportive therapies. NR was observed in 11 patients, 7 were died within 20 months, 4 patients are alive in which contains one patient in CR after reduced-intensity stem cell transplantation. Percent marrow blasts and numbers of cytopenias are not correlated to the response. No cases with complicated chromosomal abnormality respond to the treatment. Although in the NR patients, less requirement of blood transfusion were observed in some cases. These observations suggest that low-dose Ara-C with M-CSF would also contribute to improvements in the quality of life of patients.

Key words: myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, cytosine arabinoside, macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11: 6 –11, 2006
